UNIVERSITÉ PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIÈRE SAINT LOUIS

187

Année 1975 N°

T H È S E

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Christiane MEYLAN née CHERY

née le 10 septembre 1944 à Saint-Esprit (MARTINIQUE)

Présentée et soutenue publiquement le *1975*

A PROPOS D'UN CAS DE TURNER PAR DÉLÉTION D'UN BRAS LONG D'UN CHROMOSOME X

Président : Monsieur Paul MORIN, Professeur

UNIVERSITÉ PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIÈRE SAINT LOUIS

Année 1975 N°

T H È S E

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Christiane MEYLAN née CHERY

née le 10 septembre 1944 à Saint-Esprit (MARTINIQUE)

Présentée et soutenue publiquement le *1975*

A PROPOS D'UN CAS DE TURNER PAR DÉLÉTION D'UN BRAS LONG D'UN CHROMOSOME X

Président : Monsieur Paul MORIN, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE PARIS-LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

HOPITAL FERNAND WIDAL
200, rue du Fg Saint-Denis

Hôpital LARIBOISIERE
2, rue Ambroise Paré
75010 PARIS

Hôpital SAINT-LAZARE
107, rue du Fg-St-Denis
75010 PARIS

Hôpital SAINT-LOUIS
2,place du Dr A. Fournier
75010 PARIS

Hôpital HEROLD
2, place R. et Danube
75019 PARIS

Doyens Honoraires : Professeurs J. BERNARD - JJ. BERNIER
Professeurs Honoraires: M. AUBRY - C. LAUNEY - R. WORMS - A. DJOURNO

Doyen : Professeur E. FOURNIER

PROFESSEURS

Médecine Interne

Daniel KUNTZ	Professeur Agrégé
Jacques ROUFFY	Professeur Agrégé

Thérapeutique

Michel LAMOTTE	Professeur titulaire
Jean-Marc SEGRESTAA	Prof. Agrégé
Charles CAULIN	Prof. Agrégé
Chantal BISMUTH	Prof. Agrégé

Radiologie

Maurice LAVAL-JEANTET	Prof. Agrégé
Norbert VASILE	Prof. Agrégé
René DJINDJIAN	Prof. Associé

Cardiologie

Yves BOUVRAIN	Prof. titulaire
Jean-Jacques WELTI	Prof. titulaire
Robert SLAMA	Prof. Agrégé
Gilbert MOTTE	Prof. Agrégé

Endocrinologie

Jean CANIVET	Prof. titulaire
Gérard CATHELINEAU	Prof. Agrégé

Rhumatologie

Stanislas DE SEZE	Prof. titulaire
Marcel KAHN	Prof. Agrégé
Antoine DRYLL	Prof. Agrégé
Antoine RYCKEWAERT	Prof. Agrégé

Hépato-Gastro-entérologie

Jean-Jacques BERNIER	Prof. titulaire
Jean-Pierre FERRIER	Prof. Agrégé
Jean-Claude RAMBAUD	Prof. Agrégé

Pneumologie

Lucien ISRAEL	Prof. sans Chaire

Dermatologie

Robert DEGOS	Prof. titulaire
Jean CIVATTE	
Stéphane BELAICH	Prof. Agrégé
Félix DUPERRAT	Prof. titulaire
Antoine Puissant	Prof. Agrégé

Neurologie

Bernard PEPIN	Prof. sans Chaire

Psychiatrie infantile

Michel DUGAS	Prof. Agrégé

Pédiatrie

Henri LESTRADET	Prof. sans Chaire
Bernard LABRUNE	Prof. Agrégé
Jean-Marie DESBOIS	Prof. Agrégé

Chirurgie générale

Jean PERROTIN	Prof. titulaire
Pierre HAUTEFEUILLE	Prof. Agrégé
Michel CELERIER	Prof. Agrégé

Chirurgie plastique

Claude DUFOURMENTEL	Prof. Associé
Pierre BANZET	Prof. Agrégé

Chirurgie orthopédique

Jacques WITVOET	Prof. Agrégé

Neuro-Chirurgie

Raymond Houdard	Prof. titulaire
Jean COPHIGNON	Prof. Agrégé
Alain REY	Prof. Agrégé

Gynécologie

Paul MORIN	Prof. titulaire
Philippe ENGELMANN	Prof. Agrégé

O.R.L.

Paul PIALOUX	Prof. titualire
Georges FREYSS	Prof. Agrégé

Histologie

Jacques LAVEDAN	Prof. sans Chaire
Michel MAILLET	Prof. Agrégé
Claude BOUTON	Délégué M.C.A.

Biophysique

Michel BURGEAT	Prof. de physique médic.
Michel DUVELLEROY	Prof. Agrégé
Yvon GRALL	Prof. Agrégé

Biochimie

Roland BOURRILLON	Prof. titulaire
Pierre TIOLLAIS	Prof. Agrégé
Yves GOUSSAULT	Prof. Agrégé

Physiologie

Andrée TEILLAC	Prof. sans Chaire
Jean-Paul MARTINEAUD	Prof. sans chaire
Hubert MAMO	Prof. sans Chaire

Pharmacologie

Paul LECHAT	Prof. titulaire

Bactériologie

Yvonne PEROL	Prof. Agrégé

Parasitologie

Michel LARIVIERE	Prof. titulaire

Anatomie Pathologique

Jean ROUGEAU	Prof. titulaire
Nouredine CHELLOUL	Prof. Agrégé
Annie GALIAN	Prof. Agrégé

Anesthésiologie

Jean-François MONTAGNE	Prof. Agrégé
Ernest ECHTER	Prof. Agrégé

Médecine légale

Etienne FOURNIER	Prof. titulaire

Médecine du travail

Marie-Louise EFTHYMIOU	Prof. Agrégée

Toxicologie

Michel GAULTIER	Prof. titulaire
Pierre GERVAIS	Prof. Agrégé

Radio-Isotopie

Yves NAJEAN	Prof. sans Chaire

Immunologie

Maxime SELIGMANN	Prof. titulaire
Jean DAUSSET	Prof. titulaire
Jacques COLOMBANI	Prof. Agrégé
Jacques HORS	Prof. Agrégé

Hématologie

Michel BOIRON	Prof. titulaire
Jean BERNARD	Prof. titulaire
Claude JACQUILLAT	Prof. Agrégé
Gérard SCHAISON	Prof. Agrégé
Georges FLANDRIN	Prof. Agrégé
Jacques CAEN	Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

Pierre MERKLEN	Prof. titulaire
François COTTENOT	Prof. sans Chaire

Anatomie et organogénèse

Jean-Pierre LASSAU	Prof. Agrégé

Médecins Chirurgiens et Spécialistes des Hôpitaux

Médecine Interne

Dr. M. PESTEL

Radiologie

Dr. P. MAY
Dr. BENNET

Dermatologie

Dr. P. de GRACIANSKY

Pédiatrie

Dr. P. GRENET
Dr. A. HERRAULT

Chirurgie générale

Dr. C. COUINEAUD
Dr. J.P. CALVET
Dr. C. RICHARD

Chirurgie Thoracique

Dr. C. DUBOST

Urologie

Dr. J. MICHON

Chirurgie Infantile

Dr. J. BARCAT
Dr. BIENAYME

Ophtalmologie

Dr. R. CAMPINCHI

O.R.L.

Dr. J. LABAYLE

Directeurs d'Enseignement Clinique

M. ACCARD
M. ALBERTINI
M. BARDIAUX
M. BENAND
M. BERANGER
Mme BECKMAN
M. BERTRAND
M. CALLEROT
Mme CHAIGNEAU
M. CHALANSET
M. CHAOUAT
M. DELANOE
M. DELTEIL
M. DESFOSSES
M. DEUMIER
M. DURAND
M. ELBAZ
M. ELIACHAR
M. FERREZ
M. GANEN
Mme GIACOMINI
M. GOUDAL
M. GROSHOMME
M. GRUPPER
M. GURTLER
M. HUGUET
M. KALMANSON
M. LAMY
M. LEFEVRE
Mme LEMPICKI
M. LESNE
M. LEBOURGES
M. LIBESKING
M. LOGEAY
M. MAWAS
M. MAZZA
M. MANTEL
M. MARTINETTI
M. Martin DUPRAY
Mme MAY
M. MIKOL
M. NEHLIL
M. POUJOL
M. PARIENTE
M. PASQUIER
M. PETITHORY
M. PIRET
M. PLANE
M. RACINE
M. RENE
Mme RENIE
M. ROUCHON
M. SIGAL
M. SCHWEICH
Mme S. DEJERINE
M. S. SUCHET
M. TAYON
M. TINTHOIN
M. VANTELON
M. de VERBIZIER
M. VERGNON
M. VERMEULEN
Mme VIGNAUD
M. VIGUIE
Mme XIMENES
M. ZAMET
M. ZUCMANN

A Monsieur le Professeur Paul MORIN

Il nous a fait le très grand honneur
de nous recevoir comme élève.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse
gratitude et de nos sentiments dévoués.

A Monsieur le Professeur Philippe ENGELMAN

Il nous a aidé de ses judicieux conseils
tout au long de cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage
de notre sincère reconnaissance
et de notre respectueux attachement.

A Madame le Docteur HENRY-SUCHET

Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse.

Qu'elle y trouve le témoignage
de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur CHEYNIER

Il a fait de nous une élève dévouée respectueuse et reconnaissante.

Qu'il soit remercié pour tout ce qu'il nous a apporté tant sur le plan humain personnel que médical.

A Monsieur le Docteur BOUTIN

A Monsieur le Docteur BARCHEWITZ

Ils nous ont tant de fois guidés
dans notre tâche.

Qu'ils soient assurés de nos profonds
remerciements.

Aux équipes de Sages-Femmes

de la Maternité Fernand Lamaze

et de l'Hôpital Lariboisière

Auprès desquels nous avons tant appris.

Qu'elles en soient remerciées.

Et à tout le personnel

A ma famille

A mon père

A ma mère

A mon mari

A mes frères et sœurs

A mes beaux-parents

A tous mes amis

faible témoignage de ma reconnaissance

Le plan de notre travail est le suivant :

		Page
I	INTRODUCTION	1
II	DEFINITION DU SYNDROME DE TURNER et ses différents aspects	
	A) FORME TYPIQUE DU SYNDROME	3
	B) LES MOSAÏQUES	13
	C) LES DELETIONS	16
III	L'OBSERVATION PRESENTEE	25
IV	DISCUSSION	36
V	PATHOGENIE	37
VI	CONCLUSION	39
VII	BIBLIOGRAPHIE	41

I INTRODUCTION

Turner en 1938 isola une forme particulière d'aplasie de la gonade femelle à laquelle il laissa son nom.

Le syndrome de Turner cliniquement groupe (18) :

1) Une absence de développement pubertaire avec aménorrhée primaire qui va éveiller l'inquiétude, si jusque là les malformations n'avaient pas retenues l'attention :
- les glandes mammaires sont inexistantes à la palpation, aucune formation glandulaire n'est perçue.
- la pilosité existe sous forme de quelques poils clairsemés sur les grandes lèvres, les aisselles étant glabres.
- la vulve est infantile à orientation antérieure, les petites lèvres hypoplasiques alors que les grandes lèvres et le clitoris ont un développement normal, le vagin souvent hypotrophique.
- l'utérus gros comme une noisette est perçu au toucher rectal.

2) Un retard de croissance qui fait l'originalité de cet impubérisme, à l'âge adulte les sujets mesurent 1,41 à 1,42 m. Les radiographies mettent en évidence le retard de maturation osseuse de deux à six ans sur l'âge réel.

3) Les dystrophies congénitales nombreuses et variées confèrent un aspect plus ou moins disgracieux à ces malades, condition de leur adaptation à la vie sociale après traitement.
Le cubitus valgus, les taches café au lait et les nævi pigmentaires ainsi que la voûte palatine ogivale ne modifient pas l'aspect général. Le pterygium colli, les malformations oculaires, la syndactylie, l'oligodactylie et la luxation congénitale de la hanche sont, elles, plus gênantes.
Très graves sont les malformations cardiaques : coarctation ou sténose de l'isthme de l'aorte nécessitant une intervention chirurgicale précoce, de même les malformations des voies urinaires excrétrices.

L'étude hormonale montre une augmentation du taux urinaire des gonadostimulines hypophysaires au dessus de 50 et 100 unités souris.

A la cœlioscopie l'utérus est hypoplasique, les trompes grêles, la gonade, rudimentaire, sous forme d'un tractus nacré sous-tend comme une corde l'arc de la trompe.

L'agénésie de la gonade est due à une aberration du caryotype : 45, XO le deuxième chromosome X est absent.

Notre propos est de rapporter ici le cas d'une jeune femme de 19 ans, particulier par certains de ses aspects mais possédant des analogies avec le syndrome de Turner. Nous essaierons de le classer parmi les diverses observations publiées de syndrome de Turner.

II DEFINITION DU SYNDROME DE TURNER ET DE SES DIFFERENTS ASPECTS

A) FORME TYPIQUE DU SYNDROME

On appelle dysgénésies gonadiques les atteintes primitives et congénitales de la gonade par défaut de différenciation de l'ébauche embryonnaire avant sa pleine sexualisation mâle ou femelle. Le prototype est le syndrome multidystrophique de Turner, mais il existe des états dysmorphiques turnériens avec fonction génitale normale et des dysgénésies gonadiques sans syndrome multidystrophique (7).

Morgagni dans sa XLVIè lettre anatomo-médicale décrit l'autopsie faite en 1749 d'une femme de petite taille dont les reins étaient kystiques et les parties génitales à peine développées sans aucune trace d'ovaires même à l'état d'ébauches.

La notion d'aplasie ovarienne est établie entre 1912 et 1937 par les anatomo-pathologistes allemands Olivet, Sellheim, Schurmann, Rossle et Wallart Meyer et Pich. L'essentiel est alors mentionné : l'absence de follicules , la présence de cellules interstitielles, l'aménorrhée primaire, l'hypertrophie clitoridienne, le nanisme dit sexogénique selon l'expression de Rossle et même la coarctation aortique. En 1938 Turner publie sous la dénomination : " A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus " 7 observations dont il déclare ignorer la signification mais se situant en dehors des cadres connus. Quatre ans plus tard, en 1942, grâce à de nouvelles techniques de dosage des gonadotrophines, Varney, Kenyon et Koch, Albright, Smith et Frazer établissent un fait essentiel, l'augmentation du FSH, témoin de l'atteinte glandulaire primitive avec intégrité hypophysaire.

Ces faits déjà soupçonnés par Sharpey-Shafer en 1941, seront

confirmés par Wilkins et Fleichmann en 1944, Del Castillo de la Blaze et Argonz, Lisser, Curtis, Escamilla et Golberg en 1947.

En 1954 appliquant la découverte de Moor Graham et Barr sur la chromatine sexuelle, Wilkins d'une part, Polani d'autre part ainsi que Décourt révèlent qu'une forte proportion de ces sujets (6 sur 8) a un sexe chromatinien " mâle ". On parlera désormais d'agénésie et de dysgénésie gonadiques. La signification du corpuscule de Barr dans le syndrome de Turner ne sera éclairci que 5 ans plus tard. En 1959, Ford Jones, Polani, de Almeida et Biggs établissent dans un cas la formule chromosomique 44 autosomes XO, ouvrant alors une liste qui ne cessera de s'enrichir de nouveaux types pathologiques. Parallèlement aux travaux de laboratoire s'effectue la mise au point du syndrome anatomoclinique et ses principales variantes :

- Forme avec hypertrophie clitoridienne (Gordan, Overstreet Traut et Winch 1955).
- Testicule rudimentaire uni ou bilatéral (L. Wilkins 1958),
- Dysgénésie gonadique pure (Harden et Stewart 1959).
- Etude des gonocytomes dans leurs relations avec les dysgénésies gonadiques (J. Teter 1960).
- Hypoplasies ovariennes primitives (J. Vague 1964).

Les correspondances entre les informations cliniques, histologiques et cytologiques seront illustrées par la publication de statistiques : de la Chapelle (1962), Lindsten (1963), Jones, Ferguson-Smith et Heller (1963), Court, Brown, Handen, P. Jacobs, Maclean et Mantle (1964).

Les dysgénésies gonadiques sont relativement fréquentes, les cas se multiplient depuis que le syndrome est mieux connu et les moyens de dépistage plus précis. L'étude des circonstances cliniques qui entourent l'apparition des dysgénésies gonadiques s'est révélée assez décevante. On note l'existence de formes familiales, assez nombreuses dans la littérature, Elliot, Sandler et Rabinowitz ont rapporté le cas de trois sœurs

atteintes de dysgénésie gonadique pure ; on connaît deux cas de jumelles homozygotes turneriennes (Turner et Zanartu, Decourt, Lejeune, Michard et Petrover). D'autres troubles génitaux de mécanismes divers, d'autres malformations peuvent être associées dans la même phratrie. Dans les antécédents héréditaires ont été répérés différentes anomalies : petite taille, ptérygium colli, dystrophies oculaires, musculaires, surdi-mutité. On retrouve des aberrations chromosomiques telles que la trisomie 13, la trisomie 21. On a parlé du rôle de l'âge avancé des parents, au moment de la conception, de la consanguinité, d'un terrain génital particulier chez la mère avec propension aux fausses couches. Lindsten retient une augmentation de fréquence de la gemellité dans les familles des Turneriennes.

Parmi les cinq grands types de dysgénésie gonadique, la première individualisée, celle qui posséde la plus riche symptomatologie et aussi la plus fréquente est la dysgénésie gonadique turnerienne.

Depuis les publications de Turner on rapporte à son nom un syndrome survenant chez les sujets à morphotype féminin comprenant un nanisme avec dysmorphie, aménorrhée primaire et une hypergonadotrophinurie. L'aplasie gonadique dans cette description ne semble pas primordiale.

Le nanisme est un signe constant, noté dès la naissance, l'enfant est chétif, son poids de naissance de 2500 g. Sa croissance est lente, l'écart s'accentuant à la puberté, pour atteindre 120 à 150 cm maximum. Mais on peut trouver des tailles dépassant 1,50 m surtout s'il existe une prédisposition héréditaire favorisant la croissance. La silhouette est trapue, peu féminine, le périmètre thoracique est augmenté le diamètre bideltoïdien fort, le bassin relativement étroit. Les membres inférieurs sont en rapport avec la taille, il existe une légère macroskèlie de l'envergure. La soudure des cartilages de conjugaison et l'apparition des points d'ossification s'effectuent avec un retard qui permet de situer ces sujets, au moment de la puberté, 2 ou 3 ans au dessous de

l'âge réel. Chez l'adulte la jonction dia-épiphysaire peut manquer par défaut de maturation. Une discrète adiposité est fréquente.

Les anomalies les plus diverses ont été signalées au cours de ce syndrome. Le cou palmé est la plus évocatrice des dysmorphies turneriennes. Ce ptérygium colli est fait de deux ailerons cutanés tendus de l'apophyse mastoïde à l'acromion, donnant au sujet vu de dos un aspect de sphinx. Il est rare dans sa conformation typique mais fréquent si l'on se contente d'éléments dégradés tels que la bride de peau cervico-scapulaire, le cou court, l'implantation basse des cheveux qui se prolonge loin sur la nuque suivant une courbe à deux encoches joignant la pointe médiane sur la ligne épineuse à deux bandes latérales.

Les oreilles s'insérant plutôt bas, souvent il existe une synéchie du lobule. Les dystrophies cutanées sont faites de nævi pigmentaires plus ou moins saillants sur la face, le cou, le thorax, les membres supérieurs. On trouve encore des petites tumeurs pédiculées, des taches café au lait, du vitiligo, de l'albinisme, des télangiectasies. Les ongles sont hypoplasiques, petits, étroits, incurvés. L'interrogatoire peut parfois apprendre qu'il existe à la naissance une laxité cutanée, un pli palmaire unique, des œdèmes intermittents des membres, une hypotonie musculaire et une laxité ligamentaire. L'étude systématique du dermatoglyphe de la main montre l'ascension du triradius palmaire et fournit d'autres renseignements intéressants.

Les lésions osseuses s'étendent à tout le squelette. Au niveau de la face et du crâne, on retrouve un hypertélorisme avec épicanthus peu spécifiques, un micrognatisme, la voûte palatine est ogivale. Rarement des modifications des contours de la selle turcique et un épaississement de la voûte crânienne sont retrouvés. A ceci s'ajoute la dysplasie dentaire, le thorax est agrandi dans le sens antéro-postérieur, élargi et enfoncé au centre accentuant l'écartement entre les mamelons : c'est le thorax en bouclier de Lisser.

Il existe un cubitus valgus par trouble de développement de l'épicondyle que Turner avait mentionné en association au pterygium colli, des troubles analogues existent à l'épaule. Le radius est court et déformé.

L'hypogénésie du 4è métacarpien fréquente mais non spécifique est uni ou bilatérale. On la recherche en demandant au sujet de fermer le poing et plaçant une règle sur la tête du 5è métacarpien cherchant un deuxième appui sur la tête du 4è métacarpien on ne le trouve que sur le 3è métacarpien. Sur les radiographies le prolongement de la tangente à la tête des 4è et 5è métacarpiens coupe le 3è métacarpien.

Au niveau des membres inférieurs il existe de nombreuses lésions peu caractéristiques telles que : luxation et ostéochondrite de la hanche, genu varum, pied creux, des anomalies des orteils, des exostoses multiples, mais on a surtout décrit les déformations de l'extrémité supérieure du tibia. Depuis 1959, on décrit sous le signe de Kosowicz :

- l'élargissement vrai ou relatif de l'extrèmité supérieure du tibia, accentué par la saillie de l'extrèmité externe ;
- la déformation en enclume du plateau tibial qui domine la diaphyse avec parfois un spicule ou une exostose à la partie métaphysaire interne ;
- l'obliquité en bas et en dedans et l'incurvation exagérée du plateau tibial ;
- la perte de l'horizontalité du cartilage de conjugaison qui devient curviligne à convexité supérieure ;
- la déformation du noyau d'ossification proximal épiphysaire qui s'étend vers la métaphyse avec parfois un point supplémentaire d'ossification entre la diaphyse et l'épiphyse ;
- l'asymètrie des condyles fémoraux, l'interne étant plus arrondi et plus bas situé que l'externe, plus rarement l'ascension de la tête du péroné ;
- l'absence de déviation du tibia et un genu varum.

Ce syndrome radiologique est bilatéral et symétrique. Kosowicz insiste non seulement sur sa présence dans le

syndrome de Turner mais aussi sur son absence dans les autres nanismes.

Au niveau de la colonne vertébrale on peut trouver des vertèbres surnuméraires, un spina bifida, un amincissement de la première cervicale, un syndrome de Klippel-Feil, une chondrodystrophie et une épiphysite vertébrale. La scoliose est très fréquente, il existe une ostéoporose diffuse prédominant sur la colonne vertébrale, le bassin, les os larges, le carpe et le tarse.

Les malformations viscérales les plus connues sont les cardiopathies congénitales, coarctation , rétrécissement aortique, communication interauriculaire, maladie de Roger, transposition des gros vaisseaux, dextrocardie, sténose pulmonaire, rétrécissement mitral, atrésie et hypoplasie aortique. Les anomalies rénales sont aussi peu caractéristiques, on a signalé : le rein unique, en fer à cheval, hypoplasique ou la malrotation, les anomalies pyéliques, les hydronéphroses, les bifidités urétérales. On a aussi observé, l'hypertension artérielle isolée, les hémorragies gastro-intestinales par télangiectasie, la sténose hypertrophique du pylore. Les anomalies sensorielles sont assez fréquentes, toutes les malformations oculaires sont retrouvées : strabisme, paralysie ptosis, cataracte, dyschromatopsie, le daltonisme a fait l'objet de travaux particuliers. Lindsten a retrouvé des troubles de l'acuité auditive dans 68 % de ses cas.

Le système nerveux est très inconstamment atteint, on a signalé des cas de débilité mentale, de démence. L'électroencéphalogramme n'est pas modifié en général, le quotient intellectuel souvent normal. L'immaturité psychique et le retard affectif dont ils témoignent semblent directement liés aux troubles sensoriels, à l'impubérisme et à la petite taille de ces malades.

L'impubérisme est d'autant plus net que l'on s'approche de l'âge adulte. Le défaut de maturation génital entraîne une aménorrhée primaire, en général sans bouffées de chaleur, l'absence de développement des organes génitaux.

La vulve reste petite, orientée en avant, les petites lèvres à peine esquissées, les grandes lèvres peu saillantes et non pigmentées. Le vagin, le col et l'utérus sont hypotrophiques, à la cœlioscopie les trompes sont remplacées par deux cordons blanchâtres et les gonades forment une mince saillie grisâtre de part et d'autre de l'utérus. L'examen anatomo-pathologique des gonades montrent :
- la présence de cellules interstitielles en quantité variable, isolées ou en amas de préférence dans la région hilaire ,
- la persistance de formations vestigiales tubulaires pleines le plus souvent canaliculaires, reliquats provenant du rete gonadique ou du mésonéphros.
Seule varie d'une observation à l'autre la part relative réservée au stroma, aux cellules interstitielles et aux résidus mésonéphrotiques.

Le clitoris est normal, exceptionnellement augmenté de volume. Les seins sont toujours hypoplasiques, les aréoles étroites non pigmentées soulevées par un coussinet adipeux. La pilosité axillo-pelvienne apparaissant à la 15è année, se développe lentement restant en dessous de la normale. L'hirsutisme exceptionnel peut s'associer à l'hypertrophie clitoridienne. Tous ces symptômes sont très sensibles aux influences thérapeutiques.

Les épreuves de laboratoire chiffrent l'intensité de la carence hormonale et son caractère primitif.

L'insuffisance œstrogénique est aisément révélée par les frottis vaginaux et les dosages urinaires ne décèlent que des faibles quantités de dérivés folliculaires. Le taux des 17 cétostéroïdes est normal ou abaissé, insensible aux gonadotrophines chorioniques, modifié par l'ACTH et la métopyrone. Le taux des androgènes peut être élevé mais sans syndrome clinique.

L'hypergonadotrophinurie est une donnée essentielle dans le syndrome de Turner, elle apporte le témoignage de l'intégrité hypophysaire. Chez l'adolescent et l'adulte l'hypergonado-

trophinurie n'est retrouvée qu'après 12 à 13 ans, lorsque le démarrage hypophysaire s'est effectué, mais il existe des variations dans l'âge d'apparition de ce signe. Certains ont relevé des taux normaux de gonadotrophine urinaire.

Mais le syndrome de Turner peut révéler d'autres formes cliniques.

Autres formes cliniques

En 1883, Kybylinski décrit chez le nouveau-né des replis cervicaux que Fincke en 1902 appelle pterygium colli et qu'Ullrich en 1930 intègre dans un état dysmorphique généralisé. Puis des arguments anatomopathologiques et cytogénétiques sont venus démontrer que les deux syndromes d'Ullrich et Turner ne représentaient que deux étapes évolutives du même processus.

Le syndrome d'Ullrich est caractéristique, par l'extrême souplesse des replis cutanés qui forment le pterygium colli et qu'on retrouve au niveau des aisselles, des coudes, des mains, des creux poplités ; par l'existence d'œdèmes distaux, durs, lymphangiectasiques, gardant le godet, siègeant aux mains et aux pieds ils remontent sur les avant-bras et les jambes, se résorbant au cours de la première année.

Toutes les malformations citées plus haut sont retrouvées, à cet âge on note particulièrement l'hypertélorisme avec épicanthus, la micrognathie, l'abaissement des commissures labiales avec insertion basse des oreilles. La peau lache distendue avec l'hypotonie musculaire et la laxité ligamentaire forment le syndrome d'arthromyodysplasie congénitale de Rossi et Caffish. Les anomalies cardiaques peuvent être rapidement mortelles.

Il existe des formes multidystrophiques où la participation génitale reste au second plan devant l'importance des autres atteintes viscérales ; à l'opposé seules la petite taille et l'abscence d'évolution sexuelle sont remarquables dans certains

cas oligodystrophiques. On a aussi décrit un infantilo-nanisme sans malformations.

On a signalé des formes du syndrome de Turner où manquent les signes génitaux classiques ; la malade a un développement mammaire plus ou moins satisfaisant et signale des hémorragies utérines. L'interrogatoire et un examen minutieux montrent qu'il s'agit le plus souvent de rares épidodes hémorragiques mais on peut voir de véritables menstruations rythmées durant plusieurs années, s'accompagnant d'un taux normal de FSH.

On connaît deux cas de grossesse avec naissance de garçons normaux chez deux authentiques Turneriennes (Horthing et Jaameri ; Bahler et Coll.).

L'expertise anatomo-clinique a montré chez nombre de ces cas l'hypoplasie ovarienne plus ou moins caractérisée.

Certaines formes ne s'apparentent au syndrome de Turner que par l'anomalie du caryotype et une aménorrhée secondaire après une puberté tardive puis une oligoménorrhée avec stérilité. Le taux de FSH est augmenté et l'ovaire montre des signes d'involution. La taille est normale et il n'y a pas de malformation.

Le syndrome de Turner a été décrit chez l'homme. Flavell a publié un des premiers cas en 1943. L'aspect clinique est celui d'un nanisme multidystrophique, les malformations sont identiques à celles décrites précédemment, les seules différences sont la rareté des nævi cutanés et le retard psychomoteur plus fréquent.

On a aussi décrit le syndrome d'Ullrich chez le nourrisson de sexe masculin. L'appareil génital est masculin, les testicules sont petits, parfois ectopiques d'un ou des deux côtés, on a aussi signalé l'hypospadias. L'examen anatomo-pathologique retrouve toujours l'aplasie germinative et les tubes ne montrent que les cellules de Sertoli. Les cellules de Leydig sont hyperplasiées ou peu visibles parfois.

Ces différentes formes cliniques du syndrome de Turner posent parfois des problèmes délicats de diagnostic et de nosologie dont la solution est apportée par la cytogénétique.

L'étude cytogénétique montre l'absence habituelle de corps de Barr dans le syndrome de Turner, mise en évidence en 1954 par les trois équipes Wilkins, Polani, L. Decourt. Dans le même temps on signale l'éventualité des cas à chromatine positive. Les même résultats sont obtenus par la technique de Davidson sur les polynucléaires. La recherche des drumsticks est négative lorsque la chromatine sexuelle manque.

La formule Haplo X établie en 1959 par Ford, Jones, Polani, d'Almeida et Briggs, puis Fraccaro, Kayser et Lindsten, Tjio, Puck et Robinson est la plus commune dans le syndrome de Turner.

B) LES MOSAÏQUES

La mosaïque XO/XX vient immédiatement après la constitution Haplo X dans le syndrome de Turner. Elle a été découverte en 1960 par Ford puis Sandberg, Fraccaro. On en rapproche les mosaïques dans lesquelles un des chromosomes X de la lignée non XO a subi une segmentation transversale (isochromosome XO/Xχ), une délétion XO/Xx, une délétion avec reconstitution en anneau XO/Xo , une modification morphologique XO/X+. Dans ces mosaïques XO/XX le pourcentage de cellules ayant un corpuscule de Barr est plus faible qu'à l'état normal (en moyenne 21 % au lieu de 31 %). La recherche de drumsticks est à un taux intermédiaire entre le type mâle et femelle.

Sur le plan génital, tous les signes de la série turnerienne sont présents, entre autres l'aménorrhée primaire et l'hypergonadotrophinurie. L'insuffisance staturale est ici moins importante. Les malformations ont été toutes retrouvées, au premier plan le cou palmé, les lésions cardio-vasculaires manquent généralement de même que l'hypogénésie du 4è métacarpien. Il y a une tendance aux formes oligodystrophiques et on a décrit des formes avec nanisme pur. Certains cas se rapprochent de l'hypoplasie ovarienne par la présence de menstruations, d'un développement mammaire, d'un taux de FSH normal, témoin d'une sécrétion œstrogènique.

La mosaïque XO/Xχ s'accompagne d'un sexe chromatinien positif et les drumsticks sont fréquents et volumineux dans les polynucléaires. La tableau est celui de la dysgénésie gonadique du syndrome de Turner.

Dans la mosaïque XO/Xx, la chromatine sexuelle et les drumsticks peuvent manquer et le syndrome de Turner est souvent typique.

Dans la mosaïque XO/Xo un clône cellulaire a un X normal et un anneau, témoin de la reconstitution des fragments issus de la délétion de l'autre X. On retrouve ici la petite taille, des malformations somatiques diverses, mais il a existé des menstruations, les ovaires sont envahis de follicules kystiques

avec une albuginée épaisse.

Dans la mosaïque XO/X+, à XO s'associe un clône fait d'un X normal associé à un petit fragment provenant de l'autre X. Les sujets sont de petite taille avec un discret cou palmé et une aménorrhée primaire.

Dans la mosaïque XO/XXX et XO/XX/XXX, le sexe chromatinien est bicorpusculaire, les drumsticks en général absents.

La mosaïque XO/XXX peut donner un syndrome de Turner typique ou une dysgénésie gonadique pure.

XO/XX/XXX donne tantôt un syndrome de Turner oligo-dystrophique tantôt un tableau voisin de la dysgénésie gonadique pure. Elle a aussi été retrouvée dans d'autres cas.

XO/XY a été responsable d'un syndrome de Turner chez un garçon, caractérisé par la petite taille, une laxité de la peau, un cubitus valgus, la brièveté des métacarpiens, une gonade inguinale l'autre scrotale et des cellules de Sertoli à la biopsie

De même le caryotype XX/47 XX (un chromosome X et un iso X avec un autosome supplémentaire classé 19-20 avec des éléments d'Y) a été responsable d'un syndrome de Turner.

On a décrit des dysgénésies gonadiques turnériennes avec le caryotype XX féminin normal. La taille est petite, l'aménorrhée primaire et il existe des malformations diverses, pas de pterygium colli ni de signe de Kosowicz.

Dans la dysgénésie turnerienne on retrouve par ordre décroissant de fréquence les caryotypes suivant :

XO

XO/XX ; XO/XX (iso X)

XX (féminin normal) ; X$\not$X iso X ; XO/XX/XXX

XO/XY

XO/Xx (délétion) ; XO/X+ (petit fragment de X) ;
XO/XXX ; XO/XXY ; Xx (délétion)

47 XY

Après avoir décrit d'après les publications déjà anciennes la forme typique du syndrome de Turner et passé brièvement en revue les formes atypiques par leur formule chromosomique, nous allons essayer de reprendre les aspects les plus récemment étudiés, de beaucoup les moins fréquents : les formes avec altération structurale d'un chromosome X et plus particulièrement les formes avec délétion portant sur un bras long d'un chromosome X.

C QUELQUES CAS DE SYNDROME DE TURNER PAR DÉLÉTION D'UN BRAS LONG D'UN CHROMOSOME X

Les cas d'anomalies du nombre des chromosomes X sont fréquents, mais beaucoup moins fréquentes sont les altérations structurales. Dès 1960, Jacobs et ses collaborateurs (11) ont décrit pour la première fois le cas d'un sujet de 24 ans présentant une aménorrhée primaire, une pilosité réduite au niveau du pubis et des creux axillaires, sans développement mammaire et avec des organes génitaux externes hypoplasiés. A la laparatomie, l'utérus aussi était hypoplasié et les gonades représentées par deux bandelettes fibreuses. A l'histologie, une gonade était composée de tissus ovariens avec de rares follicules primitifs, alors qu'on ne reconnaissait pas l'origine ovarienne du tissu composant l'autre gonade.

L'examen des cellules buccales a montré une chromatine positive, dans 7 % des cellules il n'y avait pas de drumstick.

La formule chromosomique étant 44 autosomes et 2 X dont l'un présentait une délétion d'un bras long.

Puis de Grouchy et ses collaborateurs (9) en 1961 ont décrit le cas d'une patiente de 27 ans de petite taille ayant une aménorrhée primaire, une hypoplasie mammaire et utérine. Les organes génitaux externes et le vagin sont normaux, la pilosité est très réduite. A la laparotomie exploratrice, les ovaires sont apparus petits, de forme allongée, nacrés, faits d'un tissu fibreux et rare en follicules primitifs à l'examen anatomo-pathologique.

La chromatine sexuelle est positive dans 15 % des cas et la formule chromosomique est 44 autosomes 2 X avec une délétion d'un bras long d'un X.

Plus tard Becker et ses collaborateurs (23) ont décrit en 1963 le cas d'une patiente de 22 ans d'aspect eunuchoïde, avec une discrète hypertrichose. Les glandes mammaires étaient de type

C QUELQUES CAS DE SYNDROME DE TURNER PAR DÉLÉTION D'UN BRAS LONG D'UN CHROMOSOME X

Les cas d'anomalies du nombre des chromosomes X sont fréquents, mais beaucoup moins fréquentes sont les altérations structurales. Dès 1960, Jacobs et ses collaborateurs (11) ont décrit pour la première fois le cas d'un sujet de 24 ans présentant une aménorrhée primaire, une pilosité réduite au niveau du pubis et des creux axillaires, sans développement mammaire et avec des organes génitaux externes hypoplasiés. A la laparatomie, l'utérus aussi était hypoplasié et les gonades représentées par deux bandelettes fibreuses. A l'histologie, une gonade était composée de tissus ovariens avec de rares follicules primitifs, alors qu'on ne reconnaissait pas l'origine ovarienne du tissu composant l'autre gonade.

L'examen des cellules buccales a montré une chromatine positive, dans 7 % des cellules il n'y avait pas de drumstick.

La formule chromosomique étant 44 autosomes et 2 X dont l'un présentait une délétion d'un bras long.

Puis de Grouchy et ses collaborateurs (9) en 1961 ont décrit le cas d'une patiente de 27 ans de petite taille ayant une aménorrhée primaire, une hypoplasie mammaire et utérine. Les organes génitaux externes et le vagin sont normaux, la pilosité est très réduite. A la laparotomie exploratrice, les ovaires sont apparus petits, de forme allongée, nacrés, faits d'un tissu fibreux et rare en follicules primitifs à l'examen anatomo-pathologique.

La chromatine sexuelle est positive dans 15 % des cas et la formule chromosomique est 44 autosomes 2 X avec une délétion d'un bras long d'un X.

Plus tard Becker et ses collaborateurs (23) ont décrit en 1963 le cas d'une patiente de 22 ans d'aspect eunuchoïde, avec une discrète hypertrichose. Les glandes mammaires étaient de type

prépubertaire, le clitoris petit et deux formations cordiformes tenaient lieu d'ovaires. L'âge osseux était de 14 ans, l'examen des cellules buccales a montré une chromatine positive dans 4 % des cas, mais très petite. Les drumsticks étaient absents, la formule chromosomique était de 44 XX délétion d'un bras long d'un X.

Karl et collaborateurs (en juin 1967) ont décrit le cas d'une patiente de 22 ans avec une hypoplasie mammaire et utérine, des ovaires non appréciables cliniquement, un aspect eunuchoïde, d'intelligence normale avec une note de psychose. La chromatine sexuelle positive à 5 % était faite d'une petite masse chromatinienne. Il n'y avait pas de drumstick et le caryotype mettait en évidence un chromosome atypique Xq-.

Bovicelli en 1968 a décrit le cas d'une patiente âgée de 16 ans, de petite taille, ayant une pilosité pubienne peu développée et pas de pilosité axillaire. Les glandes mammaires étaient de type prépubertaire et il existait un déficit intellectuel. Les organes génitaux étaient infantiles avec une hypoplasie des grandes et petites lèvres, l'hymen était annulaire et le vagin explorable sur 6 cm. Le toucher rectal et la pneumopelvigraphie n'ont montré aucune formation évoquant l'utérus et les ovaires. Les corpuscules de Barr étaient présents dans un faible pourcentage des cellules examinées, et de petite dimension. La formule chromosomique était semblable à celle décrite dans le cas précédent.

Fred, Baughman et collaborateurs en 1968 (6), décrivent deux cas de délétion partielle d'un bras long d'un chromosome X. L'une des deux patientes a d'abord consulté en neurologie pour une histoire non précisée, l'autre a consulté pour une obèsité. Dans les deux cas, l'aménorrhée était primaire et l'étude des chromosomes montra la délétion d'un bras long d'un X.

Le premier cas : Madame BB 45 ans se présente pour trouble mal précisé, des céphalées, un examen général découvre qu'elle n'avait jamais eu de menstruations et avait déjà été examinée pour cela. Elle a poursuivi des études secondaires et est d'intelligence moyenne. Son aspect physique ne retient pas

l'attention, elle mesurait 1,65 m pour une envergure de 1,67 m et pesait 75 kg. Ses cheveux étaient clairsemés et grisonnants, elle avait une fine moustache mais pas de barbe, les poils axillaires et pubiens normaux de type féminin. Elle avait une légère cyphose dorsale ; les seins hypotoniques et l'aréole petite pigmentée. Les organes génitaux externes étaient sensiblement normaux.

A 31 ans : 6 mois après son mariage, elle a été hospitalisée pour vaginorrhagie et douleurs abdominales, ceci durant deux jours. Elle n'avait jamais eu de menstruations sauf lors des traitements hormonaux. On a à ce moment pratiqué une dilatation et un curetage ; l'utérus était infantile (5 cm de long), elle avait un col de nullipare, une muqueuse utérine fibreuse. La biopsie ne ramena pas d'endomètre.

Le second cas, Mademoiselle AM 23 ans célibataire, consulte en 1960 pour obèsité, l'examen révèle une aménorrhée primaire. En 1959, un intempestif curetage ne ramena pas de matériel. Par ailleurs son état général était bon.

Socialement et psychologiquement satisfaite, ses études ont été poursuivies avec succès. Son père avait 28 ans et sa mère 25 ans au moment de la naissance. Une sœur aînée avait un fils normal. Sa mère a fait deux avortements spontanés. La patiente mesurait 1,50 m pesait 82 kg, sa tension était de 14/10. Elle était à l'évidence obèse. Les seins étaient atrophiques, les mamelons pâles et petits, les poils pubiens et axillaires rares, par ailleurs l'examen était normal.

L'examen gynécologique montrait un orifice vaginal infantile et son obèsité gênait la palpation des organes génitaux internes, mais ils paraissaient petits. Les bilans sanguin et urinaire étaient normaux, les hormones thyroïdiennes normales, les 17 cetostéroïdes faibles, la FSH à la limite supérieure de la normale. L'EEG et l'ECG étaient normaux. Le traitement fut alors l'établissement des cycles artificiels avec des œstrogènes et des progestatifs pour donner des menstruations, faire pousser les poils pubiens et axillaires et un régime hypocalorique.

L'étude chromosomique fut faite sur le frottis buccal, par culture des leucocytes avec autoradiographie et révèla la formule XXq-.

Santi et ses collaborateurs (23) dans le courant 1969 décrivent le cas d'une patiente âgée de 22 ans, 3è enfant d'une famille dans laquelle aucune anomalie n'est signalée. A 17 ans, un premier épisode de menstruation a été provoqué par une thérapeutique œstro-progestative. La silhouette était normale ainsi que la pilosité, la patiente mesurait 1,51 m, pesait 47 kg. L'examen gynécologique montrait des organes génitaux externes discrètement hypoplasiés. Le vagin était de taille normale au sondage, le toucher rectal montrait un utérus légèrement hypoplasié, les ovaires n'étaient pas perçus. La pneumopelvigraphie montrait un utérus modérément hypoplasié, des ovaires mal individualisés. A la laparotomie exploratrice l'utérus paraît légèrement hypoplasié, de forme et de consistance normale. Les deux ovaires sont représentés par deux bandelettes blanchâtres qui ont été biopsiées. L'examen histologique montre alors sur un petit fragment de corticale ovarienne l'absence de follicule.

Les examens sanguins systématiques, numération globulaire, urée, glycémie, ionogramme sont normaux. Les examens des urines de même. L'exploration de la glycorégulation ne montre aucune anomalie. L'exploration de la thyroïde est normale.

Il n'existe pas de troubles visuels mais on note une hypoacousie de transmission. La radiographie ne décèle aucune anomalie osseuse. L'urographie intra veineuse montre une duplication calicielle à gauche, et le néphrogramme isotopique, une réduction du diamètre longitudinal du rein droit.

Le frottis vaginal montre la présence d'éléments provenant des couches intermédiaires et profondes, témoins de l'absence totale de stimulation œstrogènique. Les dosages hormonaux pratiqués sur les urines montrent :

- des œstrogènes totaux à 12 µg/24 h,
- le pregnandiol est à 0,4 mg/24 h,

- les 17 cetostéroïdes à 15,2 mg/ 24 h,
- les 17 hydroxystéroïdes à 5,9 mg/24 h.

Les gonadotrophines urinaires sont à 80 US/24 h.
Les épreuves de stimulation aux gonadotrophines (HMG-HCG) sont négatives.

La recherche de la chromatine sexuelle est positive, il n'existe pas de drumstick. Le caryotype montre 44 autosomes XX délétion d'une grande partie des bras longs d'un X. Devant le cas de cette patiente ayant une aménorrhée primaire, des ovaires remplacés par des bandelettes fibreuses, une chromatine sexuelle positive et une délétion des bras longs d'un chromosome X, les auteurs retiennent le diagnostic de dysgénésie gonadique.

Cette même année 1969, Frederick Hecht et collaborateurs (10) décrivent un nouveau cas de syndrome de Turner par délétion d'un bras long d'un chromosome X (Xq-) afin de reprendre les comparaisons entre les différents phénotypes causés par Xq-, Xp- (délétion d'un bras court) et XO.

Le cas rapporté est celui d'une fille de 15 ans qui consulte pour sa petite taille et une aménorrhée primaire. Dans ses antécédents on ne retenait pas de lymphœdème, pas de maladie rénale ou gastro-intestinale. Son intelligence était normale et elle avait de bons résultats en classe. Son père avait 24 ans, sa mère 23 ans, lors de sa naissance. Sa mère mesurait 1,55 m, son père 1,75 cm. Ses trois sœurs eurent un développement sexuel normal avec une puberté normale à 11 ans.

A l'examen, la taille de la patiente est de 1,45 m, elle a un cubitus valgus. La ligne postérieure d'implantation des cheveux est basse, le cou n'est ni court ni palmé. Les mamelons sont anormalement espacés, ombiliqués et il n'existe pas de développement de la glande mammaire. Le thorax est volumineux, la pilosité pubienne est pauvre, la vulve et le clitoris sont infantiles. Elle avait de nombreux nævi pigmentaires, une ascension du triradius palmaire. A la radiographie des mains, le quatrième métacarpien était hypoplasié. Il n'existait pas

de déformation du plateau tibial interne. L'âge osseux était de 10 à 11 ans au poignet et à la main, de 13 à 14 ans au coude et au pelvis. L'étude cytologique du frottis buccal montrait une chromatine sexuelle présente dans 25 % des cellules mais de petit volume.

La culture lymphocytaire montrait la présence de 46 chromosomes par cellule, un chromosome manquait dans le groupe C et un chromosome n° 16 supplémentaire qui s'est avéré être le chromosome X porteur de la délétion. L'étude chromosomique des parents et sœurs ne révéla aucune anomalie et rien ne laisse soupçonner l'existence d'une seconde lignée cellulaire.

En 1971, Bocian et collaborateurs (1) publient à nouveau le cas d'une patiente porteuse de la formule 46 XXq-.

Cette étudiante en sciences de 24 ans, consulta pour une aménorrhée primaire, sa petite taille et des anomalies du développement des caractères sexuels secondaires ayant motivé une œstrogènothérapie. A sa naissance, au terme d'une grossesse normale, elle pesait 2500 g. Elle n'avait aucun antécédent de lymphœdème ni de maladie rénale ou gastro-intestinale. A l'époque de la puberté, elle n'eut pas de développement sexuel secondaire ni de menstruation. A 17 ans, un développement mammaire et pileux axillaire et pubien fut obtenu par œstrogènothérapie, de même des menstruations après œstro-progestatifs.

Son père avait 31 ans, sa mère 29 ans, au moment de sa naissance. Son père mesurait 1,75 m et sa mère 1,65 m. Elle a une sœur de 27 ans, normale mesurant 1,63 m, un frère de 20 ans mesurant 1,83 m.

Au premier abord, c'était une petite femme mesurant 152,5 cm, pesant 57,6 kg, coopérante et intelligente. Son visage n'avait rien de caractéristique.

Elle n'avait pas de pterygium colli et la ligne d'implantation des cheveux sur la nuque n'était pas basse. Elle n'avait pas de cubitus valgus, le quatrième métacarpien des deux mains parais-

sait plus court que la normale. Le thorax était en bouclier avec une augmentation de la distance intermamelonnaire. La poitrine était bien développée, les poils pubiens normaux, mais les poils axillaires rares. Les organes génitaux étaient apparemment normaux. Au toucher vaginal, l'utérus était petit. La tension artérielle était de 15/8, les pouls fémoraux aisément palpables, il n'existait pas d'anomalie cardiaque.

L'hémogramme, l'exploration thyroïdienne et surrénalienne étaient normaux. Les gonadotrophines urinaires étaient à la limite supérieure de la normale. L'étude des dermatoglyphes montrait une anomalie du triradius, les radiographies de la main montraient à droite un quatrième métacarpien court et à gauche le quatrième et le cinquième métacarpien étaient courts.

Le quotient intellectuel verbal de la patiente était de 121 et pour les performances à 107, ceci donnait une moyenne de 116.

Le frottis buccal montrait une chromatine sexuelle à 20 %, les limites de la normale étant de 20 à 40 %. Le corpuscule de Barr était de petite taille. La culture de lymphocytes permis d'examiner 75 métaphases et de trouver 46 chromosomes, un chromosome manquait dans le groupe E, semblable à un chromosome 17. Etant donné le contexte clinique, on conclua que ce petit chromosome métacentrique était un chromosome X avec une délétion partielle. Après avoir examiné la morphologie des cinq petits chromosomes métacentriques (17, 18 et 1'X avec délétion), ceci sur 75 métaphases, on conclua que la délétion portait sur un bras long d'un X (Xq-).

Une étude à la thymidine tritiée et une autoradiographie confirmèrent que ce chromosome surnuméraire du groupe E est un chromosome X anormal.

Au total, chez cette patiente on retrouve un quatrième métacarpien court, un thorax en bouclier et une taille dans les limites de la normale, quoique petite, comparée à celle des autres membres de la famille. L'aménorrhée primaire et des

troubles du développement sexuel secondaire signaient le déficit ovarien.

La présence d'un chromosome voisin des n° 17 et 18 alors q'un chromosome manquait au groupe C, témoignait de la délétion des deux tiers du bras long d'un X, confirmé par la thymidine tritiée, le corpuscule de Barr de petite taille en accord avec l'ensemble des éléments.

Le dernier cas relevé dans les publications en 1973 fut décrit par Lippe et ses collaborateurs (17). Il s'agissait d'une étudiante de 18 ans présentant une aménorrhée secondaire. A sa naissance, elle pesait 2800 g au terme d'une grossesse et d'un accouchement normaux. Il n'existait pas de lymphœdème à la période néonatale. A 16 ans, examinée pour sa petite taille et son aménorrhée, l'interrogatoire apprend que sa poitrine se développa à 11 ans et qu'elle eut un épisode de menstruation à 14 ans. Elle mesurait alors 143,3 cm, avait des poils axillaires et pubiens et un développement mammaire.

Elle eut entre 16 et 17 ans deux autres épisodes menstruels. A 18 ans elle mesurait 145,5 cm et pesait 61 kg. Elle avait une ligne d'implantation basse des cheveux sur la nuque, de multiple nævi mais n'avait pas de cou palmé, de court métacarpien ou de cubitus valgus. Aucune anomalie thyroïdienne n'était notée.

Au moment de sa naissance, ses parents étaient tous les deux âgés de 30 ans. Sa mère mesurait 153 cm, son père 168 cm, ses deux frères âgés de 24 et 21 ans mesuraient 173 et 175 cm. Le phénotype des parents et des frères étaient normaux. L'analyse chromosomique fut effectuée sur les lymphocytes du sang périphérique et sur les fibroblastes cutanés, on utilisa la fluorescence et l'autoradiographie.

La chromatine sexuelle fut étudiée par le frottis buccal, les fibroblastes cutanés et les cellules de la gaine de la racine des cheveux.

L'exploration thyroïdienne s'avéra normale. La chromatine sexuelle était variable de 3 à 35 %, particulièrement petite au niveau des fibroblastes de la peau. Cent quarante trois cellules venant du sang périphérique et des fibroblastes cutanés ont été examinés. On retrouva 46 chromosomes avec un manque dans le groupe C et un chromosome surnuméraire semblable au chromosome 16.

La fluorescence et la trypsine-Giemsa identifièrent ce chromosome comme un chromosome X avec une délétion. La double bande à l'extrémité du bras court de ce chromosome X (trop massif), suggéra que la délétion survint à travers la bande sombre sur le bras long. La possibilité que ceci puisse être interprété comme une délétion du bras court sous-entend deux cassures sur ce chromosome, éventualité rarissime.

Par ailleurs le caryotype était normal. L'analyse chromosomique des deux parents était normale. La gonadotrophine sérique FSH était élevée 63 MIV/ml, la LH 26 MIV/ml, de tels résultats sont compatibles soit avec l'absence d'ovaire, soit avec une dysgénésie.

Une urographie intraveineuse faite à l'âge de 7 ans fut retrouvée et aucune anomalie rénale ne fut notée.

L'étude des dermatoglyphes était compatible avec un syndrome de Turner. Le quotient intellectuel était à 90.

Au total, le cas décrit de cette patiente rapporte : la petite taille, l'aménorrhée secondaire, de multiples nævi pigmentaires avec quelques uns des autres caractères du syndrome de Turner. Le taux élevé de gonadotrophine sérique à 18 ans caractérise l'anomalie ovarienne. L'analyse chromosomique montre la formule 46 XXq- avec une délétion des deux tiers du bras long d'un chromosome X. La chromatine sexuelle en nombre variable, mais avec un corpuscule de Barr de faible volume.

III OBSERVATION D'UN CAS

Madame C. âgée de 19 ans consulte le 9 janvier 1970 à l'Hôpital SAINT-ANTOINE pour une aménorrhée.

L'interrogatoire retient peu de choses de ses antécédents familiaux. Sa naissance, son développement staturo-pondéral se sont effectués sans histoire. De ses performances scolaires on ne tire guère d'enseignement. Sa puberté, marquée par l'apparition des premières règles, a lieu à l'âge de 13 ans. Les cycles sont d'emblée réguliers de 30 jours avec des menstruations durant 5 jours. Rarement le cycle se prolonge jusqu'à 60 jours.

Mariée depuis 6 mois, elle n'a jamais eu de grossesse. Son mari, âgé de 33 ans, a deux enfants d'un premier mariage. Dans ses antécédents médicaux et chirurgicaux, rien n'est à relever. L'aménorrhée qui a motivé la consultation dure depuis 3 mois ; elle ne s'accompagne ni de vomissements, ni de nausées, ni de tension mammaire, ni de douleurs abdominales mais d'une à deux bouffées de chaleur par jour.

A l'examen de la malade, on note d'emblée une petite taille : 1,49 m pour 55 kg, mais on ne retrouve aucune malformation évidente : pas de pterygium colli, ni de brièveté du cou, pas de cubitus valgus, ni de nævi caractéristiques, les doigts et les mains sont normaux, l'implantation des cheveux est normale.

L'examen cardiaque ne montre pas d'anomalie. Le thorax est de volume normal sans malformation osseuse, les glandes mammaires normalement développées en apparence, la pilosité est normale.

L'examen de la vulve constate l'absence de grandes lèvres, des petites lèvres infantiles, le clitoris est normal. Au spéculum le vagin est bien humide, le col utérin petit avec un orifice externe fermé, ne contenant pas de glaire.

Au toucher vaginal, l'utérus est de petit volume, en position intermédiaire, les culs de sac vaginaux souples indolores ;

Une aménorrhée d'apparition récente survenant chez une jeune femme antérieurement bien réglée évoque en premier lieu la possibilité d'une gestation. Dans un but diagnostic, on administre trois injections intramusculaires de Progestérone (Proluton), trois jours de suite, aucune hémorragie ne survient les jours suivants, ce qui semble compatible avec une grossesse débutante. On décide alors de pratiquer une réaction biologique de grossesse. Le principe de cette réaction est de mettre en évidence l'activité gonadotrope découverte par Asheim et Zondeck en 1927 dans l'urine de femme enceinte.

Le test s'est révélé négatif chez cette patiente. On demande alors à la femme de noter tous les matins au réveil, avant toute activité sa température rectale, afin de détecter une peu probable hyperthermie relative.

En fait, cette courbe sera monophasique basse, éliminant encore toute éventualité de grossesse et même d'ovulation. On poursuit alors les investigations par un bilan hormonal en dosant les stéroïdes urinaires. On vérifie l'intégrité du recueil urinaire par un dosage de la créatinine des 24 heures. Après extraction, les méthodes de dosage des œstrogènes font appel à des réactions colorimètriques dérivées de celle de Kober. La technique de dosage du pregnandiol est chimique, celle des 17 cétostéroïdes est colorimètrique utilisant une technique dérivée de celle de Zimmerman.

Les résultats retrouvés sont les suivants :

- œstrone et œtradiol : 5 μg ou 5 gammas, pour un volume urinaire de 1000 cm^3 et une créatinine de 0,60 g par 24 h,

- pregnandiol : 0,5 mg ; témoignant de l'insuffisance ovarienne,

- 17 cétosteroïdes : 5 mg, ce qui est une valeur normale.

Les gonadotrophines hypophysaires sont également dosées dans les urines de 24 ou 48 heures. Après extraction, injectées à la souris impubère à des dilutions variées, elles stimulent

l'ovaire, qui à son tour développe l'utérus : c'est le test qui est utilisé ici. Le taux de FSH étant ici égal ou supérieur à 80 unités souris, témoigne de l'hyperactivité hypophysaire.

Au total, les différents dosages pratiqués nous conduisent à porter le diagnostic d'aménorrhée hypergonadotrophinurique sans activité ovarienne appréciable et à évoquer une insuffisance gonadique primaire, après un second dosage du taux de FSH en raison de l'âge de la patiente.

On poursuit l'exploration de cette aménorrhée par des examens systématiques qui vont servir à orienter les diverses étiologies. Des radiographies du crâne et en particulier de la selle turcique s'avèrent normales, ne montrant aucune calcification supra ou intrasellaire, aucune déformation de la selle ni érosion des apophyses clinoïdes. Une étude du champ visuel ne montre aucune anomalie qui aurait pu expliquer une éventuelle tumeur de la base du crâne.

Le métabolisme de base, test de routine dans l'exploration thyroïdienne, utilisant un appareil à circuit fermé du type Bénédict, est ici inférieur à 5 % et se situe par conséquent dans la limite de la normale. En effet on ne tient compte que des chiffres supérieurs de 20 % ou inférieurs de 10 %.

Le résultat est confirmé par un réflexogramme achilléen calculé à l'aide d'un "photomographe". On mesure sur la ligne isoélectrique la somme des temps de contraction et de demi relaxation du muscle. Ce temps se situe autour de 280 millisecondes dans l'hypothyroïdie. Le réflexogramme de cette malade de 19 ans est égal à 260 millisecondes ; valeur strictement normale.

Il devient alors clair que l'anomalie se situe au niveau des glandes sexuelles. On complète alors l'étude de celles-ci par la cytologie vaginale. Le recueil et l'examen après coloration des cellules vaginales desquamées renseignent sur l' imprégnation hormonale de la patiente. On a ici retrouvé sur ce frottis quelques cellules intermédiaires isolées, d'assez nombreuses

cellules superficielles isolées ou en placards assez bien plicaturées. L'indice éosinophile est inférieur à 21 %, l'indice de pycnose voisin de 10 %. Il existe de rares leucocytes, tout ceci évoquant une stimulation œstrogénique presque nulle. Poursuivant l'étude du fonctionnement ovarien, on pratique une épreuve de stimulation freinage.

Depuis les travaux de l'école de SAVARD (12), on sait qu'il existe dans les ovaires humains trois compartiments endocriniens, la thèque sécrète les œstrogènes, les cellules de la granulosa lutéinisées la progestérone et la 17 hydroxyprogestérone, et le tissu non germinatif qui, lui, élabore les androgènes. On peut stimuler les fonctions endocriniennes de l'ovaire par la gonadotrophine chorionique qui agit sur les trois compartiments ; on la tire du sérum de jument gravide ou des urines de femme ménopausée. Cette dernière permettant d'explorer l'activité endocrinienne de la thèque interne. On dispose encore de substances synthétiques comme le clomifène qui provoque la décharge hypophysaire de FSH et éventuellement de LH par stimulation de l'hypothalamus. Ces épreuves d'exploration dynamique permettent la classification des diverses formes de dysfonctionnement ovarien.

L'exploration par les gonadotrophines chorioniques humaines : test de stimulation ovarienne, avec inhibition surrénale (ou test de stimulation freinage) mis au point par M. Jayle, consiste à inhiber la surrénale en prescrivant pendant six jours 1 mg matins, midis et soirs de la Dexaméthasone (Dectancyl*) et à stimuler l'ovaire en injectant 5000 unités de gonadotrophines chorioniques les 1er, 3è et 5è jour du test. On dose les métaboliques œstrogèniques, androgèniques et lutéaux la veille de l'épreuve et le 6è jour ; pratiquement il peut être suffisant de doser les 17 cétostéroïdes totaux avant l'épreuve.

A la fin de l'épreuve on dose : le pregnandiol, le pregnanetriol, l'œstriol, la fraction œstrone + œstradiol, la fraction androstérone + étiocholanolone, les 17 hydroxystéroïdes. L'abaissement de ces derniers est à la mesure de l'inhibition

surrénalienne puisque ce sont des métaboliques du cortisol. Le taux des 17 hydroxystéroïdes doit être inférieur à 1,2 mg pour que l'épreuve ait de la valeur. Si la surrénale n'a pas été convenablement inhibée, le taux de A + E n'a plus de valeur puisque ces substances sont aussi sécrétées par la surrénale. Lorsque l'épreuve est bien conduite la fraction androstérone + étiocholanolone mesure la sécrétion androgénique des ovaires. Le taux normal est inférieur à 2,5 mg. Il faut admettre à partir de 3,5 mg l'hyperandrogénie ovarienne.

Enfin on mesure toujours par précaution le taux de créatinine urinaire habituellement compris entre 0,8 et 1,2 g ; il est constant et permet de contrôler le recueil des urines.

La réponse normale est la suivante :

A + E mg/24 h	PGT mg/24 h	PG mg/24 h	$O_1 + O_2$ µg/24 h	O_3 µg/24 h
1,6 (de 1 à 2,2)	1,5 (1 à 2)	6,5 (5 à 9)	33 (25 à 40)	48 (30 à 60)

Le pregnandiol dosé par une méthode chromatographique est compris entre 5 et 10 mg.
Le taux de l'œstrone plus l'œstradiol est compris entre 25 et 35 µg.
La somme des trois principaux œstrogènes $O_1+O_2+O_3$ entre 60 et 90 µg.
Ces valeurs sont celles que l'on rencontre à l'extrême début d'une grossesse, puisque HCG transforme le corps jaune cyclique en un corps jaune pseudo-gestatif. Les androgènes ovariens sont principalement la Δ3 androstènedione et plus accessoirement la déhydroépiandrostérone. Leurs métabolites urinaires sont l'androstérone et l'étiocholanolone = fraction A + E.
Leur taux compris entre 1 et 2 mg sous Dexaméthasone (Dectancyl*) n'est pas influencé par la gonadotrophine chorionique.
La gonadotrophine chorionique augmente l'excrétion du

pregnanétriol d'origine ovarienne qui est normalement compris entre 1 et 2 mg/24 h le sixième jour de l'épreuve.

Cette épreuve ne peut être commencée à n'importe quel moment du cycle ; la malade doit prendre sa température rectale le matin au réveil afin de s'assurer de la formation d'un corps jaune et de la date où il a commencé à se former.

L'épreuve, lorsqu'il existe un corps jaune, doit être commencée 3 à 5 jours après le début de celui-ci. L'ovaire n'est en effet sensible à HCG de façon constante qu'en période lutéale.

Lorqu'il n'y a pas de corps jaune, on se base sur la date probable des règles suivantes si celles-ci sont prévisibles , l'épreuve est alors commencée onze à douze jours avant cette époque probable.

Chez notre malade, les résultats étaient les suivants :
pour un volume urinaire de 1500 ml/24 h avec 0,95 g de créatinine
- le pregnandiol est à l'état de traces,
- le pregnanétriol aux doses de 0,2 mg/24 h,
- l'œstriol égal à 5 µg/24 h,
- l'œstrone + l'œstradiol à l'état de traces,
- l'androstérone et l'étiocholanolone égal à 1 mg par 24 h,
- les 17 hydroxycorticoïdes à 1,3 mg/24 h.

On constate alors l'absence d'un taux appréciable de pregnandiol et d'œstrogène au 6è jour de l'épreuve dynamique, et un taux normal de la fraction résiduelle d'A + E et des 17 hydoxycorticoïdes témoignant d'un bon freinage surrénalien.

Un dosage de contrôle du taux de gonadotrophine hypophysaire est effectué un peu plus tard, ce dosage va confirmer le résultat antérieur, la FSH s'élevant à 80 unités souris.

AU TOTAL. On se trouve en présence d'une malade aménorrhéique avec une hypergonadotrophinurie et une insuffisance ovarienne nette objectivée par le test de stimulation.

La recherche de l'étiologie de cette insuffisance ovarienne sans insuffisance hypophysaire chez cette femme de 19 ans conduit à

faire pratiquer un caryotype et une recherche de sexe chromatinien
Le catyotype est effectué à partir de lymphocytes sanguins dont on induit les divisions cellulaires par certaines réactions immunologiques, en particulier par un extrait de haricot : la phytohémagglutinine.

Cette dernière produit une flambée mitotique maximale à la 72è heure de culture. Le but est d'obtenir un grand nombre de cellules au même stade de la mitose : en métaphase et disposée en couche monocellulaire, chaque chromosome ayant une individualité propre. Pour ce faire on utilise des cellules en culture que l'on soumet à un traitement par la colchicine, puis on fait subir aux cellules un choc hypotonique qui disperse les chromosomes dans le noyau, on les fixe ensuite et on les étale sur lame. Enfin on colore. Le caryotype est établi à partir de documents photographiques. Au total quelques gouttes de sang suffisent à cet examen.

Le caryotype normal fixé par les conventions de DENVER en 1960 et LONDRES en 1963 s'établit en numérotant les chromosomes de 1 à 22 et les classant en 7 groupes de A à G. Les chromosomes sexuels sont classés à part ; 1'X ne se distingue pas morphologiquement du 6, 1'Y est environ de la taille d'un G ; il se reconnaît par son bras court, l'absence de satellite et la disposition parallèle des chromatides du bras long.

La nomenclature des aberrations chromosomiques a été fixée par la Convention de CHICAGO en 1966. Un caryotype est défini en indiquant d'abord le nombre total des chromosomes suivi d'une virgule, puis les chromosomes sexuels suivis d'une virgule, puis les anomalies autosomiques. Un chromosome surnuméraire est indiqué avec le signe +, une perte par le signe -. Pour définir les remaniements de structure, le bras long d'un chromosome est représenté par la lettre q et le bras court par la lettre p. Les signes + ou - indiquent un excès de longueur d'un bras ou une perte.

Ici, l'étude chromosomique par culture du sang de Mme C. a donné les résultats suivants :
- formule chromosomique 46, XXq- qui indique une délétion d'un

bras long d'un chromosome X.

Les travaux de BARR en 1949 ont mis en évidence l'existence dans les noyaux cellulaires chez la femelle d'une masse chromatinienne qui a suscité de nombreuses interprétations. On admet actuellement que cette masse ou corps de BARR est constitué par un chromosome X totalement ou partiellement inactivé pendant l'interphase cellulaire. Il existe autant de corps de BARR qu'il existe de chromosome X moins un. On a pensé qu'un seul chromosome X est physiologiquement actif pendant l'interphase. Tout chromosome surnuméraire serait inactivé sous forme d'un corps de BARR, ceci faisant l'objet de nombreuses discussions. Le corps de BARR peut être recherché dans n'importe quelle cellule. En pratique un frottis buccal suffit, étalé sur lame ; il est examiné extemporanément après coloration par une goutte d'orcéine acétique, chez la femme normale 46, XX on observe un corps de BARR dans 5 à 40 % des noyaux cellulaires. Cette fréquence extrêmement variable n'a pas grande signification. Dans une culture de fibroblaste ou en interphase 90 % des noyaux ont un corps de BARR. L'homme normal n'a pas de corps de BARR, il en est de même chez la Turnérienne. Les femmes triplo ou tétra X ont deux ou trois corps de BARR.
La recherche des corps de BARR est un examen facile et d'une grande utilité en pratique gynécologique.

Chez notre patiente, cette recherche effectuée sur un frottis buccal, avec un nombre de cellules examinées égal à 25 montre une sexe chromatine faiblement positive voisine de 10 %.

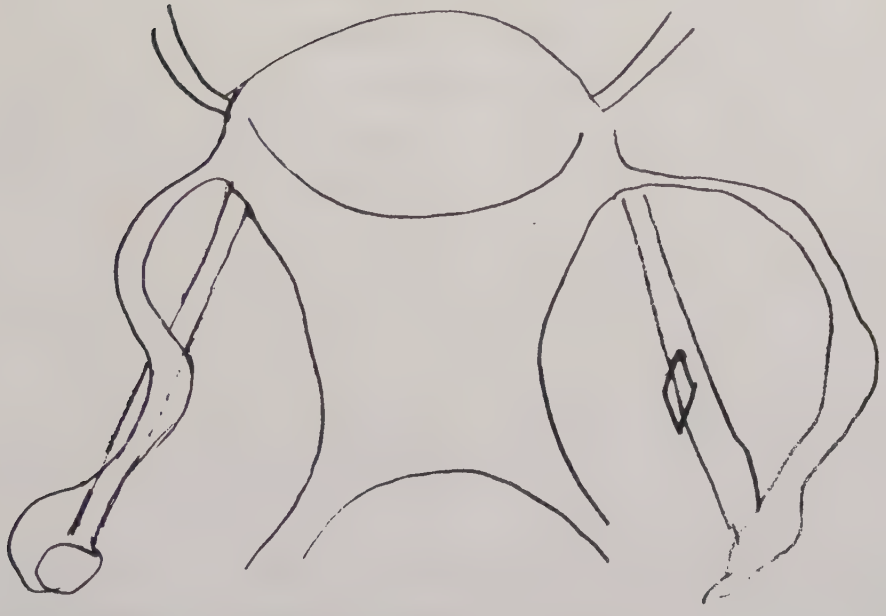
Le contexte clinique, les examens biologiques et génétiques évoquent un diagnostic qui demande à être confirmé par la cœlioscopie (voir schéma page suivante). " La cœlioscopie est l'endoscopie de la cavité abdominale préalablement distendue par un pneumopéritoine artificiel " (20).

Elle permet de découvrir chez Mme C un petit utérus, des trompes grêles mais normales et deux bandelettes fibreuses tenant lieu d'ovaires.

On effectue une biopsie de la bandelette droite. Puis on injecte

COMPTE RENDU DE CŒLIOSCOPIE

Cœlioscopie + biopsie de l'ovaire



- *Petit utérus. Trompes grêles mais normales.*
- *2 bandelettes fibreuses (tiennent lieu d'ovaires).*
- *biopsie de la bandelette droite,*
- *trompes sont perméables.*

➡ TURNER

COMPTE RENDU ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Cette biopsie ovarienne droite a rapporté un petit fragment de corticale ovarienne qui apparait à l'examen histologique scléreuse, peu cellulaire. Sur les lames examinées on ne met en évidence aucun follicule à quelque stade de maturation que ce soit. L'aspect histologique observé est donc compatible avec l'hypothèse clinique d'un syndrome de TURNER.

avec la canule à hystérosalpingographie 5 à 10 ml de bleu de méthylène à 1 pour 500, un large écoulement se produit par le pavillon ceci permettant d'affirmer la perméabilité des trompes.

Le fragment biopsié est ensuite soumis à un examen anatomopathologique qui conclut : " petit fragment de corticale ovarienne apparaissant scléreuse à l'examen histologique, peu cellulaire, sur les lames examinées on ne met en évidence aucun follicule à quelque stade de maturation que ce soit. " L'aspect histologique observé est compatible avec la clinique et les résultats biologiques obtenus jusque là.

Un dernier bilan hormonal est effectué au cours d'un test à l'Humégon.

Il s'agit d'une épreuve de stimulation séquentielle par la gonadotrophine ménopausale HMG.

Cette gonadotrophine extraite de l'urine de femme ménopausée à prédominance FSH permet de juger la réponse œstrogènique de la thèque ovarienne, indiquant la réceptivité de l'ovaire lorsqu'elle est positive. La malade reçoit trois injections intramusculaires de 5 ampoules d'Humégon soit 75 U.I. à raison d'une injection 1 jour sur 2. Un bilan hormonal est effectué sur les urines des 24 h le jour de la dernière injection. Le dosage pratiqué à nouveau, montre une absence d'activité œstrogénique avec un taux normal des 17 cétostéroïdes, pour un volume urinaire de 790 ml/24 h.

- la créatinine est égale à 0, 88 g,

- le pregandiol est égal à 0,5 mg/24 h,

- les phénolstéroïdes sont à l'état de traces,

- les 17 cétostéroïdes égaux à 6,5 mg/24 h.

De l'observation de cette femme de 19 ans on retient :

- l'aménorrhée qui serait d'apparition récente,

- la stérilité,

- la petite taille, sans aucun signe physique caractéristique d'un syndrome connu,

- l'aspect infantile des organes génitaux externes,

- l'hypergonadotrophinurie à 80 U.S.,

- l'absence d'activité œstrogènique et lutéale significative tant aux simples dosages qu'aux épreuves de stimulation gonadique,

- la formule chromosomique 46, XXq- correspondant à une délétion d'un bras long d'un chromosome X,

- la faible positivité de la chromatine sexuelle à 10 % et la présence de bandelettes fibreuses au lieu d'ovaires à la cœlioscopie.

L'ensemble de ces faits évoque la dysgénésie gonadique décrite par TURNER et nous allons, à la lumière des cas publiés récemment, tenter de classer cette observation parmi les diverses formes précédemment revues que revêt le syndrome.

IV ESSAIS D'INTEGRATION

CLINIQUEMENT

Notre patiente présente une petite taille comme le syndrome de Turner typique quelques mosaïques et délétions.

Nous ne retrouvons aucune des autres malformations décrites : pas de ptérygium colli, pas de cubitus valgus, pas de quatrième métacarpien court. Nous ne retrouvons non plus aucune anomalie cardiaque ou viscérale autre.

Les nævi pigmentaires ne sont pas retrouvés de même que l'implantation basse des cheveux sur la nuque, comme dans la plupart des délétions rapportées. Mais l'hypoplasie des organes génitaux externes est retrouvée ici comme dans les autres cas.

BIOLOGIQUEMENT

L'élévation du taux des gonadotrophines hypophysaires est constante avec absence de sécrétion ovarienne ; œstrogènes et progestérone sont à l'état de traces, le taux des androgènes reste normal.

Les autres explorations endocriniennes et sanguines sont normales.

À LA CŒLIOSCOPIE

Dans tous les cas on retrouve un utérus hypoplasique, des trompes grêles et des bandelettes fibreuses tenant lieu d'ovaires : ceci aussi bien dans les formes typiques 45, X0 que dans les délétions.

V PATHOGENIE

Elucidée par les travaux de JOST RAYNAUD et FRILLEY.
La castration précoce détermine toujours un développement des organes génitaux dans le sens femelle (19).

HOUILLON (1955-1956) réalise des agénésies et dysgénésies gonadiques en intervenant précocement sur l'uretère primitif. L'uretère ne peut plus induire la formation du mésonéphros et dans ces conditions la crête génitale n'est pas habitée par les gonocytes.

Le mécanisme des autres dystrophies reste mystérieux, on a évoqué l'exsudation embryonnaire du liquide céphalo-rachidien (KRISTINE BONNEVIE) pour expliquer le pterygium colli.

L'aberration du caryotype est à l'origine de l'agénésie et des dysgénésies gonadiques. L'anomalie du caryotype serait due à des accidents mécaniques de la division cellulaire affectant soit la méiose lors de la gamétogénèse, soit la fécondation ou l'une des premières mitoses de l'œuf fécondé.

Ces accidents sont surtout :

- La non disjonction soupçonnée et démontrée par BRIDGES de 1913 à 1921 sur la drosophile. Chez la femme cela donne des ovocytes XX et 0, chez l'homme XY et 0 à la méiose réductionnelle puis des spermatogonies XX ; XY et 0.

- La division transversale des chromatides entraîne la formation d'un isochromosome X ; chromosome médiocentrique formé de deux bras restants accolés au centromère qui sont en général les bras longs. La cassure chromosomique entraîne la perte du fragment acentrique : la délétion frappant le bras court ou le bras long en partie. La reconstitution des fragments restants en anneau est possible.

- La translocation fréquente pour les autosomes n'est pas connue ici.

- Les anomalies de la fécondation sont représentées par l'union d'un ovule à deux noyaux à deux spermatozoïdes X et Y.

- Les mosaïques sont secondaires à un accident mitotique dans l'œuf.

Les deux chromosomes X ont une morphologie identique mais un métabolisme différent. L'étude de la synthèse du DNA à partir de la thymidine marquée montre que cette synthèse ne se fait pas de façon synchrone aux autres chromosomes dans un des deux X (dit inactif).

Un seul chromosome X est nécessaire et suffisant pour assurer les besoins métaboliques de la cellule, tout chromosome X supplémentaire est inactivé sous forme de corps de BARR.

VI CONCLUSION

Dans notre travail nous avons revu le syndrome de Turner dans sa forme typique puis ses variantes : mosaïques et délétion en particulier.

Pour résumer le cas que nous avons présenté :

Il s'agit d'une jeune femme de 19 ans qui a consulté pour une aménorrhée d'apparition récente et une stérilité. De l'examen clinique on ne retient que la petite taille (1,49 m) et l'aspect infantile des organes génitaux externes. Les épreuves biologiques mettent en évidence : une hypergonadotrophinurie, l'absence d'activité ovarienne. L'étude du caryotype dévoile la formule suivante : 46, XXq-, correspondant à la délétion d'un bras long d'un chromosome X en accord avec une chromatine sexuelle faiblement positive à 10 %. La cœlioscopie objective la dysgénésie gonadique et deux bandelettes fibreuses tiennent lieu d'ovaires, histologiquement peu cellulaires et sans aucun follicule à quelque stade que ce soit.

La thérapeutique ne peut être que substitutive créant des cycles artificiels pour tenter de donner à cette femme de 19 ans la vie la plus harmonieuse possible. La stérilité étant définitive.

La corrélation entre le phénotype et l'anomalie chromosomique est encore contreversée.

Il est clair que les cas les plus fréquents de patientes ayant une petite taille, un cou palmé, un cubitus valgus se recrutent parmi les porteuses d'un caryotype 45, XO. Cependant ces mêmes anomalies du phénotype peuvent se voir en présence de différents caryotypes.

Si en 1965 FERGUSON SMITH postulait que la monosomie pour le bras court du chromosome X était à l'origine de la petite taille, cette hypothèse est actuellement fort critiquée.

Le petit nombre de cas de délétion d'un bras long rapporté a peut être conduit FERGUSON SMITH dans cette voie.

Durant ces dernières années, les publications se sont plutôt attachées à présenter un autre aspect des délétions portant sur le chromosome X. HECHT en 1970 reprenant les cas publiés de Xq- et Xp- les compare avec XO et conclut que la petite taille peut aussi bien être retrouvée dans les cas de délétion du bras long que de délétion du bras court et il en est de même pour les autres traits du syndrome décrit par TURNER quoique moins fréquemment retrouvé dans les premiers cas. Les publications de BOCIAN en 1971, de LIPPE en 1973 vont dans le même sens et le cas que nous avons présenté les rejoint.

On a cherché une explication à la petite taille qui, nous l'avons vu est fréquemment retrouvé chez ces patientes Xq-.

On a évoqué une possible mosaïque 45, XO/ 46, XXq-, une relation entre le phénotype et la quantité de matériel perdu ; on a pensé que les loci responsables du phénotype du syndrome de Turner sont peut être portés par le bras court du chromosome X. Au total, rien de tout cela ne permet une conclusion certaine. La difficulté d'une identification de la délétion d'une partie d'un bras long gêne l'approche du syndrome et il est bon de noter deux points importants :
- la chromatine sexuelle peut être normale et ne suffit pas à l'étude d'une aménorrhée primaire ou secondaire.
- de même, un caryotype normal dans un cas de phénotype Turnérien doit conduire à une étude plus poussée de la formule chromosomique, utilisant par exemple la trypsine-Giemsa.

VII BIBLIOGRAPHIE

(1) BOCIAN M.
Somatic stigmata of Turner's Syndrome in a patient with 46, XX q-.
Journal of Medical Genetics 8. 358-363 1971.

(2) CAPLIER
Courbe thermique en gynécologie.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale Gynécologie 1
60 A^{50} (1966).

(3) DECOURT et GUINET
Les états intersexuels.
Maloine édit. PARIS 1963.

(4) DECOURT J. LEJEUNE J. MICHARD J.P. et PETROVER M.
Syndrome de Turner Haplo X typique chez deux jumelles monozygotes.
Ann. Endocri. 1964. 25. 438-440.

(5) FORABOCO A. et AL
Letter : X long arm deletion with features of Turner's syndrome.
Lancet 2. 403-4-17 Aug. 74.

(6) FRED.A. BAUGHMAN
Two cases of primary amenorrhea with deletion of the long arm of the chromosome X (46 XX q-).

(7) P. GUINET 1966
Dysgénésies gonadiques.
EMC Glandes endocrines N° 2 10033 A^{10}.

(8) J. de GROUCHY 1968
Le caryotype en gynécologie.
EMC Gynécologie N° 73 C^{10} .

(9) GROUCHY J. LAMY M. YANEVA H. SALOMON. Y. NETTER A.
Diverses anomalies du chromosome X dans l'aménorrhée primaire ou les oligoménorrhées sévères.
Lancet 2, 777-1961.

(10) HECHT et al.
Xq- Turner's syndrome.
Reconsideration of hypothesis that Xq- causes somatic features in Turner's Syndrome.
J. Med. Genet. 7. 1-4. 1970.

(11) JACOBS P. et coll.
Etude cytogénétique de l'aménorrhée primaire.
Lancet 3 juin 1961
1 N° 7188 1183-1188.

(12) JAYLE M.F. 1969
Explorations dynamiques des ovaires.
EMC Glandul. N° 2. 10027 B^{10}.

(13) JENKINS M.B. et al.
Letter : X long arm deletion with features of Turner's syndrome.
Lancet 1 : 210. 9 Feb. 74.

(14) JONES H.W. FERGUSON SMITH MA.
Pathologie et cytogénétique de l'agénésie gonadique.
Am. J. Obst. Gynec. 1 November 1963-87 N° 5 578-600.

(15) JOSSO et GROUCHY J.(de)
Le syndrome de Turner.
Rev. Med. 1964. 17, 951-960.

(16) LA CHAPELLE (de)
Observations cytogénétiques et cliniques dans la dysgénésie gonadique féminine.
Acta Endocrin. 1962 65 (supp.) 1-122

(17) LIPPE B.
Turner syndrom with partial deletion of the X chromosome long arm.
Am. Journ. Dis. Child. Vol. 126 Aug. 1973.

(18) NETTER A. 1968
Troubles de la fonction ovarienne.
E.M.C. Gland. N° 2. 10027 C^{10}.

(19) NETTER A.
Syndromes intersexuels.
E.M.C. Gynécologie N° 1. 125 A^{10}.

(20) PALMER R. 1963
La cœlioscopie gynécologique
E.M.C. Gynéco. N° 1. 71 A^{10}.

(21) POLANI
Le syndrome de Turner et ses causes.
Brit. Med. Bull. 1961
17, N° 3 59-68.

(22) RICHARD L. NEU.
45 X/46 XXp- Mosaicisme in a prepuberal girl.
Annales de Génétique Vol. II N° 1 1968 12-16.

(23) SANTI F. (1969)
Dysgenesia gonadica da delezione delle braccia lunghe di un cromosoma X.
Annali. di ostetricia e ginecologia.
(Milano) 91. 684-693 (1969).

(24) SIMPSON JL
Abnormalities of human sex chromosomes II Turner's syndrome associated with the mosaicisme 45 X/46 XX p-.

(25) STATER R. et al.
Letter : Turner's syndrome and long arm deletion of X chromosome.
Lancet 2. 57. 8. 6 jul. 74.

(26) TURPIN et LEJEUNE
Les chromosomes humains.
Gauthiers Villars édit. Paris 1965

(27) VAGUE J.
Les hypoplasies ovariennes primitives.
C.R. des XXIIè assises franç. de gynécol.
Masson édit. Paris 1963 89-132

(28) WRIGHT EV, et al.
Letter : X long arm deletion with features of Turner's syndrome.
Lancet 1-933 11 Mar 1974.